

LA LYSE DES EFFETS TENSIONNELS
AU COURS
DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
CONTINUES D'ADRENALINE

Travail de l'Institut de Physiologie
de la Faculté de Médecine
(Professeur H. HERMANN)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1955

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Pierre MAZARS

Né le 12 Octobre 1929, à CASTRES (Tarn)

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure

1955

LA LYSE DES EFFETS TENSIONNELS
AU COURS
DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
CONTINUES D'ADRÉNALINE

LA LYSE DES EFFETS TENSIONNELS
AU COURS
DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
CONTINUES D'ADRENALINE

Travail de l'Institut de Physiologie
de la Faculté de Médecine
(Professeur H. HERMANN)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1955

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Pierre MAZARS

Né le 12 Octobre 1929, à CASTRES (Tarn)

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure

1955

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	M. J. LÉPINE.
Doyen	M. H. HERMANN.
Assesseur	M. J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN.

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A	SANTY.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	DUFOUT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	GATÉ.
Clinique neuro-psychiatrie et hygiène mentale	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SÉDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile	GUILLEMET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.
Clinique oto-rhino-laryngologie	MAYOUX.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	PONTHUS (détaché à Beyrouth).
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CRIZAT.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.
Médecine du travail	BOURRET.
Thérapeutique	LEVRAU.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie	DREVON.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique	X...



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSILLON.
Physique biologique	BERGER.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Parasitologie	MM. ROMAN.	Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE.
Parasitologie	COUDERT.	Anatomie	DUROUX.
Physiologie	CIER J.-F.	Pharmacie et pharmacologie	CIER A.
Physiologie	CHATONNET.	Hygiène	BENAZET.
Chimie biologique et médicale	CREYSEL R.	Anatomie pathologique	FEROLDI.
Bactériologie	BERTOYE A.	Chimie organique et toxicologie	PERROT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. GALY.	Ophtalmologie	MM. PAUFIQUE.
Pathologie médicale	GONIN.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale	GUINET.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	PONT.	Obstétrique	BURTHIAULT.
Pathologie médicale	VIGNON.	Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.
Pathologie médicale	REVOL.	Dermato-vénéréologie	THIERS.
Pathologie médicale	TRAEGER.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	MANSUY.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.	Orthopédie	MARION J.
Pathologie chirurgicale	GUILLET.	Stomatologie	FREIDEL.
Pathologie chirurgicale	MARION Pierre	Électro-radiologie	PAPILLON.
Pathologie chirurgicale	MICHAUD.	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT DE	Thérapeutique	BRÈTE.
Pathologie chirurgicale	BEAUJEU.	Maladies infectieuses	MOUNET.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT.		

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale	COLIN.
-----------------------	--------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉ

Histologie	DUMONT Louis
Physique biologique	MORET.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HERMANN, *président*; JOURDAN, CIER, CHATONNET, *assesseurs*.

Je dédie ce travail :

A MA FEMME

A NOTRE PETITE ÉLIANE

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRÈRE

A JEAN-PIERRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MONNIER,
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Toulouse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MURAT,
Membre Correspondant de l'Institut, Docteur ès Sciences.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET MADAME A. CHEVALIER.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET MADAME P. MOUNET.

A SUZANNE Le GALL.

A MONSIEUR LE DOCTEUR V. YEGHICHEYAN.

A MAURICE MURAT.

A MARCEL LABORDE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553219_0120

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOYEN HENRI HERMANN,

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon,

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Croix de Guerre 1914-1918.

A NOS JUGES :

NOTRE MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR F. JOURDAN,

*Professeur de Pharmacodynamie à la Faculté de Médecine de Lyon,
Directeur de l'Institut de Recherches Cardiolologiques de Royat.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. CIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHATONNET.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEMARCHANDS,

*Chef des Travaux Pratiques de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lyon.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VIAL,

*Assistant au Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Lyon.*

A MONSIEUR M. TANCHE,

Attaché de Recherches du C. N. R. S.

A TOUS MES CAMARADES DU LABORATOIRE.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR CHAVIALLE,

*Commandeur de la Légion d'Honneur,
Directeur du Service de Santé d'Afrique du Nord
et de la X^e Région Militaire.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL GIRAUD,

*Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce.
Directeur de l'École du Service de Santé Militaire.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT OLIVIER,

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires,
Chef du Service de Dermato-Vénérologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT FAVIER,

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires,
Chef du Service de Neuro-Psychiâtrie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes.*

A MONSIEUR LE PHARMACIEN CAPITAINE CIER,

*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Chimiste des Hôpitaux Militaires.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE REBOUL,

Assistant des Hôpitaux Militaires.

A MESSIEURS LES ASSISTANTS
DU SERVICE DE NEURO-PSYCHIATRIE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

Arrivé au terme de nos études officielles, qu'il nous soit permis d'évoquer l'examen de deuxième année au cours duquel M. le Doyen H. HERMANN nous proposa de travailler dans son laboratoire. L'honneur qu'il nous fit en nous acceptant parmi ses élèves réalisait un souhait né de son enseignement passionnant et de celui de ses collaborateurs. Durant quatre années inoubliables, pendant lesquelles nous avons pu admirer ses hautes qualités humaines et scientifiques, il nous a appris à aimer la Physiologie en nous donnant chaque jour l'exemple d'un travail incessant et animé par une ardente conviction. Il a bien voulu aujourd'hui présider le jury de cette thèse qu'il a inspirée. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer notre profonde et respectueuse gratitude.

M. le Professeur F. JOURDAN nous a souvent aidé de ses précieux conseils et, pendant nos études, son cours brillant de Pharmacodynamie nous a apporté les éléments indispensables de cette discipline dont nous aurons quotidiennement besoin dans notre carrière. Il nous a fait un grand honneur en acceptant d'être notre juge. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Par son dynamisme réconfortant, M. le Professeur J.-F. CIER nous a souvent encouragé dans les moments difficiles en nous apprenant à travailler dans la joie. Nous ne savons pas ce qu'il faut admirer le plus en lui, de l'expérimentateur ou du professeur. Après avoir dirigé nos premiers pas au laboratoire, il a bien voulu faire partie de notre jury et nous l'en remercions.

M. le Professeur J. CHATONNET nous a constamment aidé dans la réalisation de cette thèse. Nous avons contracté envers lui une lourde dette car il ne nous a épargné ni son temps ni sa peine dans des circonstances où cela était pour lui, bien souvent, un surcroît de travail. Son esprit critique et sa probité scientifique ont été pour nous un véritable enseignement. Il a accepté d'être notre juge et nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent aussi à M. le Docteur J. VIAL, qui nous a toujours réservé un accueil aimable et bienveillant. Ses conseils nous ont souvent aidé et nous n'oublierons pas les conversations intéressantes que nous avons eues avec lui, sur les nombreux sujets que sa grande culture lui permet d'aborder.

C'est avec joie que nous avons appris la nomination récente de M. le Docteur H. LEMARCHANDS au titre de Chef des Travaux Pratiques. Pendant deux ans nous avons pu travailler avec lui dans une ambiance de camaraderie et au cours de démonstrations parfois difficiles auxquelles il apportait tout son dévouement.

AVANT-PROPOS

Le travail que M. le Doyen H. HERMANN nous a fait l'honneur de nous confier, s'inscrit dans le cadre plus général de l'expérimentation que notre Maître a consacré à l'étude des effets vasculaires de l'hormone médullaire. Il fait suite à une série de recherches entreprises depuis 1936 dans le but d'expliquer les variations tensionnelles particulières que produit, chez le Chien chloralosé, l'injection intraveineuse continue d'adrénaline et notamment la diminution progressive de l'hypertension malgré un apport constant et régulier de cette substance.

Le Professeur HERMANN et ses collaborateurs ont successivement éliminé de nombreuses hypothèses susceptibles de rendre compte de ce fait dont ils ont par ailleurs précisé les caractéristiques.

Lorsque nous avons continué ces travaux, le phénomène n'avait pas encore reçu d'interprétation satisfaisante. Disons tout de suite que nous sommes loin d'avoir résolu le problème qui apparaît de plus en plus complexe au fur et à mesure qu'on l'étudie ; mais, après avoir envisagé quelques facteurs pouvant jouer un rôle dans sa production, nous en proposons une explication partielle à la lumière des travaux récents de notre Maître sur la réactivité des vaisseaux à l'adrénaline.



INTRODUCTION

Alors que sous l'influence de HEIDENHAIN, l'école allemande généralisait la pratique des injections intraveineuses continues, KRETSCHMER (24) en 1907, appliqua cette méthode à l'adrénaline pour en étudier les conséquences sur la pression artérielle. A la suite de ses recherches expérimentales, les effets tensionnels produits par l'injection lente et prolongée d'hormone médullaire ont fait l'objet de divers travaux entrepris aussi bien dans des buts thérapeutiques que pour des recherches physiologiques.

Ces perfusions d'adrénaline ont été largement employées en clinique par certains auteurs allemands (NIEWIESCH) (33). Quelques applications en ont été faites en France et avec des résultats variables dans le traitement de la maladie d'ADDISON et de l'insuffisance surrénale aiguë par LOEPER, NETTER et VIGNALOU (26), BEAUDOUIN, AZERARD et LEWIN (1), dans celui de l'asthme par PAGNIER, COSTE et ESCALLIER (35), dans celui du coma diabétique par LABBÉ et BOULIN (25). BÉNARD et SALLET (4), SALLET (40) les ont utilisées contre le choc obstétrical ou chirurgical, BENDA contre le choc hémorragique (5).

Dans le domaine de l'expérimentation, les résultats obtenus n'ont pas été concordants suivant les auteurs.

KRETSCHMER (24), chez le Lapin, constate que l'hypertension initiale et contemporaine du début de l'injection continue, se maintient à un régime permanent pendant toute la durée de celle-ci sans phénomène apparent d'épuisement, tandis que la courbe kymographique conserve une allure en plateau : c'est seulement lorsque l'apport d'adrénaline est interrompu que la pression artérielle, après avoir gardé jusque-là une valeur plus ou moins élevée mais constante, s'abaisse rapidement pour retrouver son niveau initial.

OLIVER et SHAFER (34), BORUTTAU (10), Straul (46) TRENDELENBURG (52), ont obtenu des résultats identiques chez le Chien chloralosé. Une réserve doit cependant être faite pour leurs interprétations ; en effet, les injections pratiquées par ces auteurs sont d'assez courte durée et, de ce fait, ne permettent pas d'étudier le phénomène envisagé à savoir les conséquences vasculaires de l'injection d'adrénaline, lente, continue, constante et très prolongée.

Dans ces conditions précises et au cours d'expériences durant plusieurs heures, BAUDOUIN, BÉNARD, LEWIN et SALLET (1935) (2) ont vu, chez le Chien, l'hypertension initiale se maintenir à une valeur stable tout au long de la perfusion et ne retrouver son niveau primitif que lorsque l'injection continue était arrêtée. Ces expérimentateurs notent toutefois que cette valeur constante est atteinte après quelques perturbations initiales et même dans certains cas à la suite d'un léger fléchissement de la pression qu'ils attribuent au refroidissement de l'animal. Dans l'ensemble, leurs résultats sont donc conformes à ceux observés par KRETSCHMER chez le Lapin avec cependant une différence qui mérite d'être relevée. Ils constatent en effet que la baisse de pression consécutive à l'arrêt de la perfusion amène la courbe kymographique non seulement au niveau antérieur à l'apport d'adrénaline, mais nettement au-dessous de celui-ci. Cette hypotension secondaire se réduit par la suite progressivement, permettant ainsi à la pression artérielle de retrouver sa valeur de départ au bout d'un temps plus ou moins long.

Ce sont des résultats différents auxquels arrivent MALMÉJAC et DONNET (1935) (27), HERMANN, MORIN et VIAL (1936) (21), TIFFENEAU et SCHEINER (1938) (49). Contrairement aux auteurs précédents, il ne leur a pas été possible de maintenir la pression artérielle à un régime permanent au cours d'injections intraveineuses continues d'adrénaline chez le Chien chloralosé : ils ont observé que l'hypertension initiale diminuait progressivement tandis que se poursuivait la perfusion et cela malgré la régularité de l'apport d'hormone. L'arrêt de celui-ci, enfin, provoque une hypotension secondaire importante et pouvant s'accompagner parfois d'œdème aigu du poumon ¹.

Chez le même animal et dans les mêmes conditions c'est aussi ce que nous avons retrouvé (fig. 1a) :

¹ SCHEINER a obtenu des résultats identiques en faisant pénétrer l'adrénaline par dialyse vasculaire (35).

1^o Dix à quinze secondes après le début de la perfusion, et avec des doses convenables d'adrénaline, la pression artérielle présente une élévation rapide portant à la fois sur la maxima et sur la minima avec augmentation de la différentielle tandis que le rythme cardiaque se ralentit.

2^o Arrivée à un maximum variable avec les doses utilisées, la vitesse d'injection et la sensibilité de l'animal, l'hypertension ainsi obtenue diminue peu à peu et le kymogramme amorce une descente progressive qui se poursuit malgré la régularité rigoureusement contrôlée de l'injection et qui peut, si l'expérience se prolonge longtemps, ramener la pression à son niveau de départ et même au-dessous de celui-ci.

3^o L'arrêt de la perfusion a pour conséquence au bout de quelques secondes, une baisse rapide de la pression qui descend à une valeur très inférieure à celle qu'elle avait avant l'injection continue. Cette hypotension secondaire atteint son niveau le plus bas en une minute environ et, comme cela a été signalé, peut être accompagnée d'accidents pulmonaires si elle est trop importante. (C'est pour éviter ces accidents graves que BÉNARD et SALLET (4) conseillaient, au cours des injections continues pratiquées chez l'Homme à des fins thérapeutiques, de réduire progressivement le débit au lieu d'interrompre brusquement la perfusion.)

4^o A la suite de cette baisse tensionnelle, il se produit une remontée lente de la courbe kymographique et la pression artérielle retrouve sa valeur initiale au bout d'un temps plus ou moins long variant d'un quart d'heure à une demi-heure.

Au cours de toutes les expériences que nous avons faites chez le Chien chloralosé, nous avons constaté ces diverses modifications de la pression et en particulier la diminution progressive de l'hypertension pendant la perfusion malgré un apport régulier d'adrénaline.

De nombreuses hypothèses ont été successivement envisagées pour expliquer ce phénomène et la plupart d'entre elles ont d'ailleurs été rejetées par leurs propres auteurs. Nous nous sommes proposé dans ce travail d'étudier quelques facteurs non encore éliminés à notre connaissance et susceptibles de rendre compte, du moins en partie, du mécanisme probablement complexe de cette lyse des effets tensionnels observée au cours des injections intraveineuses continues d'hormone médullaire.

Notre exposé comportera cinq chapitres.

Nous rappellerons dans le premier les différentes hypothèses déjà soulevées.

Dans le second nous dirons quelques mots au sujet de la technique que nous avons utilisée.

Le troisième sera consacré à l'étude du rôle éventuel : 1° d'une modification des processus d'oxydation de l'adrénaline ou : 2° de l'apparition de produit d'oxydations hypotenseurs.

Dans le quatrième chapitre nous envisagerons l'intervention éventuelle d'une libération d'histamine.

Le dernier sera consacré aux résultats obtenus en administrant à l'animal un vaso-dilatateur durable avant de pratiquer l'injection continue et à l'hypothèse explicative qu'ils permettent de faire à la lumière des travaux récents du Professeur HERMANN et de ses collaborateurs.

CHAPITRE PREMIER

LES FACTEURS ÉLIMINÉS

Avant d'envisager les diverses hypothèses proposées pour donner une interprétation du phénomène que nous étudions, il importe tout d'abord de faire remarquer que ce dernier doit être considéré comme entrant dans le cadre général des réactions de défense de l'organisme. En effet, lorsque survient une modification apportée en plus ou en moins à ses constantes physiologiques, celui-ci, loin de rester passif tend à corriger cette perturbation et à en atténuer les conséquences : aussi, comme l'écrivent HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (19) : « Que l'organisme tende à corriger les effets hypertenseurs d'une injection continue d'adrénaline, ce n'est pas étonnant ; il eût été au contraire surprenant de le voir rester passif devant son invasion par un excès d'hormone. »

D'ailleurs, cette lyse des effets tensionnels ne se produit pas seulement dans le sens d'une diminution de l'hypertension. Les mêmes auteurs (18) ont constaté que chez l'animal ayant préalablement reçu une injection de benzodioxanes et chez lequel, par conséquent, l'adrénaline voit ses effets vasculaires inversés et devient hypotensive, l'hypotension obtenue en réalisant une perfusion de cette hormone se réduit progressivement et d'une façon analogue. TIFFENEAU et SCHEINER (51) ont observé des réponses semblables chez le Chien traité par l'yohimbine, alcaloïde adrénalino-inverseur. Au cours de cet exposé nous reviendrons sur les résultats apportés par la perfusion d'adrénaline effectuée chez l'animal dioxané mais notons dès maintenant qu'ils

donnent au phénomène étudié un caractère de généralité : quel que soit le sens des réponses vasculaires de l'organisme à une injection continue d'hormone médullaire, hypertensive chez l'animal normal ou hypotensive chez l'animal traité par les benzodioxanes, elles sont peu à peu corrigées au fur et à mesure que l'expérience se poursuit.

Quel est le mécanisme de cette correction ?

MALMÉJAC, DONNET et DESANTI (1935) (28-29) ont attribué la diminution progressive de l'hypertension à une réduction de l'adrénalino-sécrétion. Celle-ci s'effectuerait par l'intermédiaire des zones baro-sensibles sino-carotidiennes que stimulerait l'élévation de la pression et l'adrénaline elle-même. Une telle interprétation ne peut être retenue. HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (17) ont montré que le phénomène était retrouvé avec ses caractéristiques habituelles lorsque les voies et le centre du réflexe invoqué sont mis hors d'état d'intervenir. En effet, les expériences pratiquées chez le Chien à moelle épinière détruite ou bivagotomisé et ayant ses nerfs dépresseurs sinusiens sectionnés, permettent de constater que les variations tensionnelles présentent un aspect identique à celui observé chez l'animal normal. Dans le deuxième cas cependant, on note un retour moins rapide de la pression à son niveau de départ après l'interruption de la perfusion ; ce fait s'explique par la suppression des mécanismes régulateurs à point de départ sino-carotidien entrant normalement en jeu pour rétablir un niveau convenable de pression.

Mais l'argument décisif contre l'hypothèse d'une réduction de l'adrénalino-sécrétion est apporté par les résultats de la surrénalectomie bilatérale : les mêmes auteurs ont pu vérifier que cette intervention n'empêchait pas la chute progressive de la pression au cours des injections continues d'adrénaline (17).

TIFFENEAU et SCHEINER (49) se sont demandé si l'hormone médullaire ne se comportait pas comme un poison potentiel, c'est-à-dire comme ces substances qui, selon la théorie de STRAUB (45), agissent non pas directement par leur fixation progressive sur la cellule mais par la différence de leur concentration dans la cellule elle-même d'une part et dans le milieu intérieur de l'autre ; plus cette différence est grande, plus l'intensité de leur action est marquée. On était en droit de penser, en admettant la théorie de STRAUB, que les choses se passaient ainsi au cours d'une injection continue d'adrénaline. Apportée d'une manière permanente et régulière dans l'organisme, on pouvait supposer que l'hormone atteignait peu à peu une concentra-

tion égale dans le sang et l'organe réacteur. Au fur et à mesure que la différence de concentration diminuait, l'effet vasculaire se réduisait parallèlement, rendant compte ainsi de la baisse tensionnelle progressive. L'égalité des concentrations établie, l'action pressive devenait nulle et la courbe kymographique retrouvait son niveau de départ même si l'adrénaline continuait d'être injectée. De plus, le fait qu'une brusque augmentation de débit au cours de la perfusion ait pour conséquence une nouvelle hausse tensionnelle pouvait aussi s'expliquer dans le cadre de cette conception.

Cependant les auteurs font remarquer que la théorie des poisons potentiels ne peut être appliquée à toutes les modifications de la pression artérielle observées pendant l'injection continue d'hormone médullaire : baisse de pression si on diminue le débit au cours de la perfusion et surtout hypotension secondaire constamment notée après interruption de celle-ci. Dans ces deux cas en effet, et particulièrement dans le deuxième, on crée une brusque différence de concentration entre l'organe réacteur et le sang où le taux d'adrénaline diminue ou devient nul et c'est une augmentation de l'intensité d'action, par conséquent une hypertension, que l'on devrait observer et non une hypotension.

D'autres arguments sur lesquels nous ne nous étendrons pas et fournis par la cocaïnisation faite avant ou pendant la perfusion, permettent à ces expérimentateurs de rejeter la théorie des poisons potentiels comme explication du phénomène que nous étudions. Ils proposent alors de le considérer comme une « réaction d'adaptation dont le siège serait périphérique, puisqu'on l'observe sur des organes isolés, et dont le substrat anatomique pourrait être constitué par l'ensemble des cellules interstitielles (appareil mural) mettant en relation les éléments innervés par les deux systèmes autonomes antagonistes » (50-51). Quel qu'en soit le mécanisme, la lyse des effets tensionnels peut être interprétée comme une réaction d'adaptation et nous avons déjà souligné ce fait au début de ce chapitre ; mais le substrat anatomique est beaucoup plus discutable car, à notre connaissance, aucune preuve histologique n'en a jusqu'à maintenant objectivé l'existence.

Il faut, à ce sujet, insister sur la généralité de ce phénomène physiologique qui est retrouvé sur quantité d'appareils réacteurs. C'est ainsi que l'intestin « échappe » à l'action de l'adrénaline et cela même *in vitro* et bien que l'hormone persiste à l'état actif dans le bain où il

est placé (MORIN) (32). Beaucoup d'autres substances, d'ailleurs — hormones, médiateurs chimiques — se comportent d'une manière identique et agissent de façon discontinue (acétylcholine par exemple). Notons qu'il y a même là une nécessité : le message chimique ne doit pas déclencher une action indéfinie et irréversible. C'est le propre des excitants d'agir d'une manière discontinue, qu'il s'agisse d'éléments nerveux, musculaires ou autres, et c'est la variation des conditions ambiantes qui excite. Certes, il existe bien des substances à effet prolongé et soutenu, comme l'éphédrine : ce ne sont pas des substances physiologiques mais leur action met en évidence la possibilité d'une réponse permanente des appareils réacteurs. Le comportement de l'organisme devant un excès d'adrénaline ne doit pas nous surprendre et, en fait, le problème est davantage de savoir pourquoi cette hormone et les substances similaires ont une action brève.

On sait qu'après une injection intraveineuse d'adrénaline, celle-ci persiste dans le sang à l'état actif et à un moment où son action vasculaire a déjà disparu ; ceci est à rapprocher de la diminution des effets de l'hormone malgré un apport régulier et continu. La cessation rapide ou l'affaiblissement progressif de la réponse semble bien être une propriété des appareils réacteurs et l'on peut dire d'une façon plus générale, que l'organisme se soustrait aux effets de l'excitation quand celle-ci se prolonge : la variation n'excite plus dès qu'elle est continue. Le fait n'est pas étonnant, il reste néanmoins à expliquer son déterminisme dans le cas précis qui nous occupe.

HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (17-19) ont éliminé successivement plusieurs hypothèses et précisé les caractères de cette accoutumance lente à l'action de l'adrénaline introduite dans l'organisme d'une façon continue et régulière. L'une de ces hypothèses, la réduction de l'adrénalino-sécrétion, a déjà fait l'objet d'un paragraphe ; nous ne ferons que la rappeler et nous envisagerons les différents facteurs qui ne peuvent rendre compte du phénomène qui nous intéresse : anesthésie au chloralose, défaillance cardiaque, diminution du tonus vaso-moteur bulbaire et médullaire, fatigue de la musculature lisse.

L'anesthésique utilisé par les différents expérimentateurs, le chloralose, n'est certainement pas en cause. En effet, chez le Chien décérébré sous narcose passagère à l'évipan, les variations tensionnelles conservent leurs caractères habituels après dissipation de toute anesthésie.

Peut-on invoquer une défaillance du muscle cardiaque ? Il ne le semble pas car on n'en observe aucun signe lorsque les animaux en

expérience ne sont pas trop vieux. Par ailleurs, deux faits permettent d'écarter cette hypothèse ; ce sont, d'une part l'indépendance du phénomène vis-à-vis des doses employées, petites ou grosses, et par conséquent du travail que le cœur doit fournir, et d'autre part la réponse correcte du myocarde à une injection isolée d'adrénaline pratiquée soit dans la phase de rétrocession hypertensive, soit après la fin de la perfusion dans la phase d'hypotension secondaire.

Cette dernière constatation, déjà signalée par TIFFENEAU et SCHEINER (49), montre de plus que la fatigue de la musculature lisse vasculaire ne peut être mise en cause puisqu'à n'importe quel moment de l'injection continue et même immédiatement après elle, un apport brusque d'hormone est capable de provoquer une réaction hypertensive convenable et en rapport avec la dose injectée. Si, par des injections brèves, on observe une diminution de l'effet presseur de l'adrénaline à une période quelconque de la perfusion, celui-ci doit être mis sur le compte d'une asphyxie ou d'une subasphyxie par œdème pulmonaire. D'ailleurs le dosage des gaz du sang montre que cette cause d'erreur n'intervient pas pour expliquer les phénomènes étudiés.

Une autre interprétation pouvait être envisagée, à savoir le fléchissement progressif du tonus vaso-constricteur bulbo-médullaire. Mais l'expérience a établi que la correction de l'hypertension s'observait aussi bien chez le Chien à moelle épinière détruite que chez l'animal intact. Ce fait autorisait HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL à rejeter cette hypothèse et d'une façon plus générale toutes celles qui font intervenir un mécanisme d'origine centrale quel qu'il soit.

La lyse des effets tensionnels apparaît donc comme un phénomène ayant son siège à la périphérie et d'ailleurs les résultats apportés par l'oncographie rénale viennent à l'appui de cette conception. En effet, en enregistrant le volume d'un rein énervé, on constate qu'après une diminution initiale correspondant au début de l'injection continue, ce volume tend peu à peu à retrouver sa valeur de départ témoignant ainsi d'une rétrocession progressive de la vaso-constriction.

Mais ce phénomène ne se localise-t-il pas en certains points particuliers du réseau circulatoire ? Pour élucider cette question, les auteurs ont pratiqué des perfusions chez des animaux dont certains territoires vasculaires avaient été exclus et leurs résultats permettent de répondre par la négative. Des expériences faites chez des Chiens éviscérés et dont la circulation abdominale était par conséquent très réduite, ou chez des Chiens dont la circulation des quatre membres,

était interrompue, montrent que les réactions correctrices se développent aussi bien que dans les conditions normales.

Ainsi, après avoir éliminé définitivement plusieurs hypothèses, HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (17) pouvaient conclure, sans préjuger du mécanisme intime des phénomènes : « Quoi qu'il en soit, le siège des phénomènes observés est périphérique et ubiquitaire ¹. »

Enfin, en confrontant nos travaux et ceux des différents expérimentateurs qui ont observé la lyse des effets tensionnels, il est possible de préciser un autre point : la nature de l'hormone injectée intervient-elle ? Ne pouvait-on pas penser que cette adrénaline contenait une quantité d'autres substances parmi lesquelles l'artérénol ? Tous les auteurs précédents ont utilisé l'adrénaline extractive et obtiennent des résultats strictement identiques aux nôtres ; or nous nous sommes adressé uniquement à l'adrénaline synthétique.

Il est d'ailleurs intéressant de rapprocher les constatations faites au cours des perfusions intraveineuses continues de celles apportées par l'anastomose surrénalo-jugulaire pratiquée suivant la technique classique de TOURNADE et CHABROL. En effet, dans ces conditions, on est en droit de considérer que, par suite sans doute du traumatisme opératoire, l'animal transfusé reçoit de la part du donneur une injection continue d'hormone médullaire. Il suffit pour s'en convaincre de placer une pince sur l'anastomose : cette intervention a pour conséquence une hypotension immédiate chez le transfusé. Or, la pression artérielle de celui-ci conserve pendant toute la durée de l'expérience une allure en plateau soutenu et même quelquefois ascendant, contrairement à ce que l'on observe lors d'une injection lente faite avec de l'adrénaline extractive ou synthétique. L'explication de cette différence de comportement vis-à-vis de l'hormone médullaire apportée à l'organisme artificiellement, en quelque sorte et par les conditions expérimentales de l'anastomose surrénalo-jugulaire, reste à trouver.

On sait depuis quelques années que la glande médullo-surrénale renferme, outre l'adrénaline, d'autres substances hypertensives dont l'artérénol (adrénaline déméthylée) qui lui donnerait naissance et on a même prétendu que cette noradrénaline pouvait être sécrétée dans la circulation générale au même titre que l'adrénaline. Aussi nous

¹ A la fin de cet exposé nous envisagerons les réserves qu'il faut actuellement apporter à ce point.

sommes-nous demandé si la différence évoquée plus haut ne tenait pas au fait que dans ces expériences, on injecte seulement une des hormones médullaires.

En effet, BEAUVALET (3) a observé que l'injection intraveineuse continue d'artérénol permettait d'obtenir une hypertension stable presque en plateau. Personnellement, en pratiquant chez le Chien chloralosé des perfusions de noradrénaline, nous avons toujours constaté la lyse des effets tensionnels, moins marquée toutefois qu'avec l'adrénaline. Le mélange lui-même, fait avec les proportions d'un tiers d'artérénol pour deux tiers d'adrénaline (tous deux produits de synthèse) ne nous a pas permis d'obtenir un régime permanent de l'hypertension.

Il ne semble donc pas que l'opposition entre les résultats apportés par l'anastomose surrénalo-jugulaire et ceux constatés lors de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline puisse trouver son explication dans le fait qu'une partie seulement de la sécrétion surrénale est introduite dans l'organisme.

Enfin, GUYTON et GILLESPIE (15) attribuent la rétrocession hypertensive à une diminution du volume sanguin, diminution tenant au fait que, sous l'influence de l'élévation tensionnelle, le plasma passerait en quantité importante dans les espaces intersticiels. Ils donnent comme argument une hémococoncentration objectivée par l'augmentation de l'hématocrite. L'intensité du phénomène que nous étudions et la précocité de son apparition nous permettent de penser que le facteur invoqué n'a pas un rôle essentiel.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Nos expériences ont été essentiellement effectuées chez le Chien ; nous reparlerons dans la suite de cet exposé des constatations intéressantes que nous avons faites chez le Lapin et chez le Chat. Les animaux, anesthésiés au chloralose, ont subi une double vagotomie ou, dans un plus grand nombre de cas, ont reçu une injection intraveineuse de sulfate d'atropine à raison de 0,2 mg par kilo de poids.

L'adrénaline employée pour les perfusions est un isomère lévogyre synthétique que nous avons mis en solution dans du sérum physiologique de façon à obtenir une concentration de $1/50.000^e$ ou de $1/100.000^e$. La quantité de liquide à injecter par voie intraveineuse étant très importante, il n'était pas possible d'avoir recours à l'eau bi-distillée dans laquelle l'adrénaline se détruit moins rapidement. Les solutions, conservées à l'abri de la lumière pendant toute la durée des expériences ont été préparées immédiatement avant celles-ci.

La sensibilité de l'animal, dont on peut se faire une idée au moyen de quelques injections isolées pratiquées avant la perfusion, détermine le choix de la dose la plus favorable : nous entendons par là celle avec laquelle le phénomène envisagé se manifeste avec le plus de netteté ; en effet, nous rappelons et nous insistons sur le fait que l'allure générale de ces variations tensionnelles est absolument indépendante de la quantité d'adrénaline introduite de façon régulière dans l'économie, mais nous nous sommes aperçus que les réactions correctrices apparaissaient plus nettement lorsque les doses utilisées étaient relative-

ment faibles. Sans interpréter cette constatation, nous pensons qu'elle n'a pas de rapport direct avec le phénomène qui nous intéresse.

Nous avons donc injecté des quantités d'hormone variant entre 2 et 6 gammas par kilo et par minute, largement suffisantes d'ailleurs pour obtenir des augmentations de pression allant jusqu'à 14 et 16 cm de Hg.

Les injections lentes et régulières ont été réalisées au moyen d'un appareillage dérivé de celui utilisé par WOODYATT, WILDER et SANSUM en 1915 (54) pour faire chez l'Homme des perfusions de sérum glucosé. Il se compose d'une seringue en verre gradué dont le corps est fixe et dont le piston est poussé lentement par un moteur électrique muni d'un réducteur de vitesse ; un dispositif permet de régler celle-ci suivant le débit que l'on désire obtenir. Un tube de caoutchouc est ajusté par une de ses extrémités à l'embout de la seringue tandis que l'autre s'adapte à une canule métallique placée dans la veine jugulaire externe de l'animal. A l'aide des graduations on peut établir avant l'expérience la quantité injectée par minute et en contrôler la régularité au cours de la perfusion.

Avec cet appareil il nous a été possible de faire des injections de 50 à 100 cc durant un quart d'heure à une demi-heure et d'apporter ainsi à l'organisme de l'animal en expérience des doses totales de 1 à 2 gr d'adrénaline.

CHAPITRE III

APPARITION ÉVENTUELLE DE PRODUITS D'OXYDATION HYPOTENSEURS OU MODIFICATION POSSIBLE DES PROCESSUS D'OXYDATION DE L'ADRÉNALINE

Nous nous sommes demandé si, dans le phénomène que nous étudions, on ne pouvait pas faire intervenir les premières phases du catabolisme de l'adrénaline, catabolisme éventuellement modifié par l'injection continue et pouvant ainsi rendre compte des variations tensionnelles que nous observons.

On doit rappeler à ce sujet que l'accord est actuellement fait sur la stabilité relative de l'adrénaline dans le sang, ceci aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. On connaît aussi la rapidité avec laquelle l'hormone médullaire est détruite au niveau de certains tissus tels que le foie et sur le lieu même de son action, par un enzyme qui la dégrade au fur et à mesure de sa livraison (remarquons d'ailleurs qu'elle se comporte en cela d'une façon analogue à l'acétylcholine). Mais les opinions diffèrent quant au mécanisme intime de cette destruction et deux théories sont en présence.

La première fait appel à une cyclisation de la chaîne latérale donnant naissance à diverses substances oxydées formées successivement les unes à partir des autres et parmi lesquelles sont l'adrénaline-quinone, l'adrénochrome, le pyrocatéchol et les mélanines.

La deuxième série de Bleas et de Ricard et de Schramm (1937-38-39), de Saito (1942-43-44) admet que la destruction de l'adrénaline s'effectue dans l'organisme par l'intermédiaire d'une diastase : l'aminooxydase. Les enzymes dégradent la molécule par action au niveau des chaînes latérales, créant qui aura pour conséquence la détournement du groupement $-NHCH_3$.

Toutefois compte de ces deux conceptions, nous avons essayé de les appliquer l'une et l'autre au phénomène qui nous intéresse et nous avons pratiqué deux séries d'expériences dans le but d'étudier le rôle éventuel soit d'une accumulation de produits d'oxydation hypotenseurs, soit d'une modification survenant dans le processus de destruction de l'adrénaline par l'aminooxydase.

1° RÔLE DES PRODUITS D'OXYDATION.

Ces produits qui doivent s'accumuler dans l'organisme lors d'une injection continue importante pourraient intervenir soit en exerçant par eux-mêmes un effet vasodilatateur, soit en diminuant la sensibilité des vaisseaux à l'adrénaline au cours de la perfusion.

Nous nous sommes adressés à l'un d'entre eux, l'adrenochrome, qui constitue un des chaînons principaux dans la dégradation de la molécule d'adrénaline. Rappelons qu'il se forme à l'heure actuelle que l'adrenochrome a, dans les conditions normales, aucune action sur la pression artérielle comme d'ailleurs les autres produits d'oxydation.

Nous l'avons utilisé en solution dans du sérum physiologique en employant des doses variant de 15 à 100 mg par kilo de poids. Les injections ont été pratiquées par la voie intraveineuse (laparotomie) d'une part avant la perfusion d'adrénaline et d'autre part au cours de celle-ci dans la phase de rétroaction hypotensive. Tous les résultats obtenus chez le chien, le chat et le lapin sont les mêmes les résultats suivants :

1° Administré avant l'injection continue l'adrenochrome même à des grosses doses ne provoque aucune modification de la pression artérielle dans un sens ou dans l'autre et, par le suite, la perfusion d'adrénaline conserve ses effets habituels.

2° Au cours de l'injection continue, il s'oppose à une élévation et en particulier aucune augmentation des réactions vasomotrices par comparaison avec une perfusion sans l'adrenochrome.

L'accumulation de ce produit ou de ses dérivés hypotenseurs ne paraît donc pas pouvoir expliquer la lyse des effets tensionnels puisqu'un apport supplémentaire au cours de l'injection continue n'accroît en rien le phénomène. Pour la même raison nous pouvons dire que la sensibilité des vaisseaux à l'adrénaline n'est pas modifiée.

Ces quelques observations, peu nombreuses il est vrai, nous permettent de penser que l'adénochrome n'intervient pas d'une façon notable dans le mécanisme des variations que nous étudions ou du moins qu'il n'intervient pas isolément. En effet, il faut cependant faire une réserve quant au rôle possible joué par les autres corps oxydés dérivés de l'adrénaline et dont nous n'avons pas recherché l'action éventuelle. Toutefois quelques essais avec le pyrocatechol (MARQUARD) (30) ne nous ont montré aucune modification dans le déroulement des réactions correctrices.

2^o MODIFICATION DU PROCESSUS DE DESTRUCTION DE L'ADRÉNALINE PAR L'AMINO-OXYDASE.

On était en droit de penser que devant l'excès d'adrénaline apportée en injection continue, l'amino-oxydase intensifiait son action et détruisait peu à peu une plus grande quantité du produit injecté rendant ainsi compte de la diminution progressive de son effet presseur.

Dans l'intention de vérifier cette hypothèse, nous avons pratiqué des perfusions après avoir procédé au préalable à la cocaïnisation de l'animal en expérience. En effet, depuis les travaux de FRÖLICH et LOEWI (14), TATUM (48), TAINTER (47), HERMANN, MORIN et VIAL (20), on connaît l'action renforçatrice nette que possède la cocaïne sur la plupart des effets de l'adrénaline et en particulier, dans le cas qui nous intéresse, sur ses effets vasoconstricteurs. Or, l'hypothèse a été émise selon laquelle l'alcaloïde exerce son pouvoir renforçateur non pas en agissant directement sur l'hormone mais en réduisant la destruction de celle-ci par inhibition de l'amino-oxydase (PHILPOT) (37).

Ce sont ces considérations qui nous ont amenés à faire des injections continues chez des Chiens préalablement cocaïnisés dans le but de supprimer ou du moins de ralentir la destruction de l'adrénaline par cet enzyme.

Nous avons utilisé l'alcaloïde (sous forme de chlorhydrate) par la voie intramusculaire et à la dose moyenne de 1 cg par kilo de poids.

Un laps de temps d'un quart d'heure environ a été ménagé chaque fois entre la perfusion et l'injection de cocaïne afin de donner à celle-ci la possibilité de diffuser. Les injections continues après cocaïnisation ont été pratiquées soit à doses égales à celles d'une injection témoin — nous obtenions dans ce cas une sensibilisation objective — soit à hypertension sensiblement égale. Dans les deux cas on constate le même déroulement des variations tensionnelles.

Dans ces conditions et au cours de quatre expériences faites chez le Chien chloralisé et atropiné, voici ce que nous avons observé :

1° L'hypertension initiale est plus marquée (si on a conservé évidemment les mêmes doses que pour l'injection continue témoin) ; ceci n'est pas pour nous surprendre puisque l'action pressive de l'adrénaline est normalement renforcée par la cocaïnisation. Suivant les doses d'hormone utilisées, l'augmentation notée varie de 20 à 40 %.

2° La pression artérielle, comme avant la cocaïnisation, s'abaisse peu à peu et tend à retrouver son niveau de départ. Donc l'allure générale de la courbe kymographique ne présente pas de modifications, mais on note que la diminution progressive de l'hypertension s'effectue plus lentement qu'au cours de la perfusion témoin. En effet, après une durée égale d'injection continue, la baisse de pression est moins accentuée. Dans une expérience, par exemple, nous avons pu constater au bout de dix minutes une correction de 9 cm de Hg avant l'administration de cocaïne et de 6 cm seulement après celle-ci et dans le même temps.

3° L'hypotension secondaire à l'arrêt brusque de la perfusion se reproduit avec ses caractères habituels, notamment sa rapidité et même dans plusieurs cas, elle a subi une accentuation très nette.

Ces résultats sont identiques dans l'ensemble à ceux rapportés par TIFFENEAU et SCHEINER (49) qui, rappelons-le, avaient procédé à des expériences semblables mais à des fins différentes. Ces auteurs ont en effet constaté au cours d'injections très prolongées que la pression artérielle, pendant la perfusion, retrouvait son niveau initial plus lentement lorsque l'animal était cocaïné.

Quelle interprétation peut-on donner de ces observations et dans quelle mesure peuvent-elles expliquer la rétrocession hypertensive ? Il importe tout d'abord de faire remarquer que l'injection préalable

de cocaïne n'empêche pas en définitive la lyse des effets tensionnels : celle-ci bien que diminuée persiste quand même. Est-on en droit de voir dans cette diminution une confirmation de notre hypothèse.

Les résultats que nous obtenons indiquent l'existence d'une sensibilisation à l'adrénaline, sensibilisation aussi bien aux effets constricteurs qu'aux effets dilatateurs secondaires ; cette dernière a d'ailleurs déjà été signalée (ROSENBLUTH) (38-39). Mais on ne peut affirmer un blocage ou un freinage des processus de destruction enzymatiques de l'adrénaline : cette interprétation du mécanisme de sensibilisation a été contestée par divers auteurs.

L'inactivation de l'hormone médullaire, lorsqu'on l'injecte par la voie portale (veine splénique), est facile à constater : chez l'animal fortement cocaïnisé de façon à sensibiliser les réponses au maximum, l'inactivation hépatique est toujours aussi complète. Peut-être pourrait-on invoquer une action plus élective de la cocaïne sur l'aminooxydase au niveau des récepteurs adrénérgiques.

Quelque soit, en définitive, le mécanisme de cette sensibilisation, il apparaît que le renforcement des variations tensionnelles qu'entraîne la cocaïne n'affecte pas l'allure générale de la courbe puisque les deux composantes sont renforcées également et qu'elles présentent un décalage dans le temps.

Cette évolution des phénomènes est donc inéluctable et représente un caractère fondamental de l'adrénaline.

On ne peut pourtant pas rejeter de façon catégorique l'hypothèse d'un catabolisme accéléré de l'hormone au cours de la perfusion et, d'une manière plus générale, d'une modification dans la concentration de la substance active elle-même plutôt que dans l'atteinte des appareils réacteurs. Cependant nous ne pouvons pas apporter, par la méthode assez indirecte que nous avons employée, une confirmation à cette théorie.

CHAPITRE IV

LIBÉRATION ÉVENTUELLE D'HISTAMINE

L'hypothèse d'une libération, au cours des injections continues d'adrénaline, d'une quantité importante d'histamine, a été émise à plusieurs reprises. Aussi était-on en droit de se demander si cette substance vasodilatatrice, fabriquée par l'organisme devant un excès d'hormone médullaire, n'opposait pas ses effets hypotenseurs à la vaso-constriction provoquée par l'adrénaline, expliquant ainsi la baisse progressive de la pression artérielle et même l'hypotension secondaire qu'entraîne l'interruption de la perfusion. On pouvait supposer par exemple, que l'histaminémie augmentait peu à peu pendant l'injection continue et, celle-ci arrêtée, que le corps vasodilatateur exerçait librement son action créant la brusque chute tensionnelle.

Chez le Chien, WENT et VARGA (53) constatent que la perfusion d'adrénaline a pour conséquence une nette élévation du taux de l'histamine dans le sang. Contrairement à ces expérimentateurs mais chez l'homme, MONGAR et WHELAN (34) ne trouvent aucune modification de l'histaminémie dans les mêmes conditions. (Des observations aussi contradictoires sont rapportées par d'autres auteurs lors d'injections brèves d'adrénaline ou d'expériences faites *in vitro*.)

Sans effectuer de dosages, nous nous sommes proposé de mettre en évidence l'intervention hypothétique de l'histamine en cherchant à neutraliser ses effets par des antihistaminiques de synthèse et en

procédant de la façon suivante au cours de quatre expériences chez le chien chloralosé.

Une perfusion témoin, a été faite dans un premier temps et nous avons attendu suffisamment pour que la courbe kymographique retrouve son niveau de départ après la phase d'hypotension secondaire. Une fois la pression revenue à sa valeur initiale, des injections brèves d'histamine ont été pratiquées par voie intraveineuse en cherchant la dose capable de provoquer une baisse tensionnelle transitoire de l'ordre de 3 à 6 cm de Hg. Nous avons ensuite administré par voie intraveineuse divers antihistaminiques de synthèse : Phénergan, Antergan, Néo-antergan, le premier dans un cas seulement car il s'est révélé d'un maniement difficile en provoquant des chutes de tension brutales et dangereuses. D'une façon générale d'ailleurs, ces trois corps ont été injectés lentement, en plusieurs minutes, à la dose moyenne de 1 cg par kilo de poids. Les injections préalables d'histamine avaient pour but de vérifier que les antihistaminiques seraient à même d'en lyser une quantité importante si celle-ci était fournie par l'organisme durant l'introduction lente d'adrénaline. En effet nous nous sommes assuré après leur administration que des doses égales d'histamine n'entraînaient plus d'hypotension. Enfin la deuxième injection continue était mise en route.

Bien entendu, dans ces expériences comme dans toutes celles qui demandent une comparaison, nous avons vérifié qu'une injection continue témoin ne modifiait pas par elle-même les résultats de la seconde perfusion.

Voici les réponses obtenues dans ces conditions :

1° Les réactions correctrices sont légèrement diminuées par rapport à ce qu'elles étaient au cours de la perfusion témoin.

2° L'hypotension secondaire ne subit pas de modification appréciable.

Donc, encore une fois, l'allure générale des variations tensionnelles demeure inchangée.

Peut-on tirer une conclusion de ces quelques constatations qui sont peu nombreuses mais concordantes ?

Il est un élément qu'il faut envisager comme dans l'hypothèse précédente à savoir que le traitement par les antihistaminiques augmente la sensibilité des vaisseaux à l'adrénaline et prolonge son action. Cette prolongation peut expliquer l'allure plus soutenue de

la courbe kymographique ; mais l'hypotension secondaire n'est pas modifiée et c'est peut-être là l'élément le plus caractéristique du phénomène que nous étudions. Par conséquent, cette réserve minimise l'importance des résultats car nous sommes ramenés au déterminisme des sensibilisations et pour ce qui est d'une éventuelle libération d'histamine, ces expériences n'apportent pas d'arguments positifs.

CHAPITRE V

RÉSULTATS OBTENUS PAR L'INJECTION PRÉALABLE D'UN VASO DILATATEUR DURABLE

Le sujet de ce chapitre a déjà fait l'objet d'une communication que nous avons publiée sous la direction du Pr H. HERMANN et en collaboration avec J. CHATONNET et P. DISSARD (13).

C'est une hypothèse proposée récemment par HERMANN, CHATONNET et VIAL (16) qui nous a conduit à examiner les modifications apportées par une administration préalable d'un vaso-dilatateur durable aux variations tensionnelles observées au cours de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline.

Ces auteurs envisagent l'existence de deux sortes de récepteurs vasculaires distincts et indépendants qui répondraient simultanément à un même apport d'adrénaline, l'un par de la vaso-constriction, l'autre par de la vaso-dilatation. La courbe tensionnelle obtenue en réponse à l'injection d'une substance à affinité double telle que l'adrénaline, serait une résultante de ces deux phénomènes opposés. Et en effet, chacun de ces types de récepteurs peut être bloqué ou exclu isolément par l'administration préalable d'un agent tensionnelle à effet durable : c'est ainsi que certains vaso-constricteurs périphériques (benzodioxanes), en bloquant la réaction vaso-constrictrice, démasquent les propriétés hypotensive de l'adrénaline ; tandis que des vaso-dilatateurs périphériques, tels que le PI 38 (butylsympathol) libèrent pleinement les capacités constrictives de cette même hormone.

Nous nous sommes demandé si cette hypothèse ne pourrait pas expliquer, tout au moins en partie, le phénomène qui nous intéresse et si la baisse progressive de la pression ne serait pas due au fait

que peu à peu, au cours de l'injection continue, l'action de l'adrénaline sur la composante vaso-dilatatrice, s'exerçant avec un certain retard, deviendrait prédominante et persisterait à la fin de la perfusion.

Aussi notre but a-t-il été de bloquer cette composante par une substance vaso-dilatatrice dont l'effet s'exerce pendant un laps de temps suffisant. Dans ces conditions et en se référant à la conception énoncée plus haut, on pouvait espérer conserver uniquement la composante vaso-constrictrice et obtenir ainsi un régime permanent de l'hypertension.

A cette fin, nous nous sommes adressés au PI 38 ou butylsympathol, produit vaso-dilatateur durable puisque son action est susceptible de se maintenir deux heures et plus. Les doses utilisées ont été de 10 à 15 mg par kilo de poids et la drogue introduite par voie intraveineuse dans la saphène externe. L'injection a pour conséquence une baisse immédiate de la pression qui se stabilise 4 à 6 cm au dessous de sa valeur antérieure. Une injection continue pratiquée auparavant servait de point de comparaison.

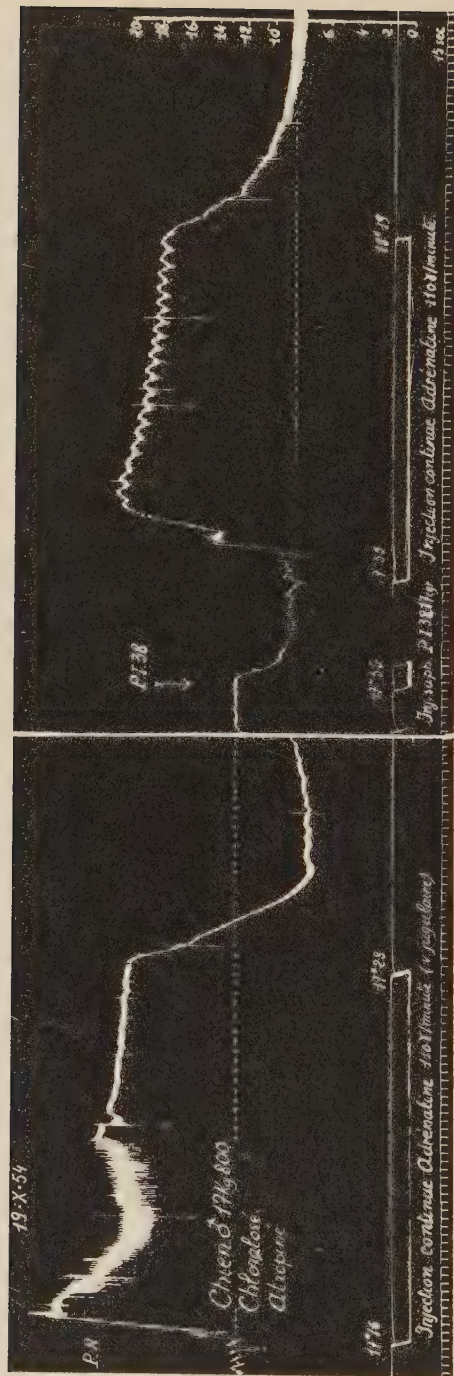
7 expériences ont été faites chez le Chien chloralosé, atropiné ou bivagotomisé. Dans l'une d'elles l'animal avait la moëlle épinière détruite.

Dans ces conditions, et par rapport à la perfusion témoin, nous avons observé les modifications suivantes (fig. 1 b) :

1^o Comme avant l'administration du PI 38, la pression artérielle diminue progressivement mais dans le même temps cette diminution est nettement moins importante. En d'autres termes, si l'allure générale de la courbe kymographique n'est pas modifiée, la lyse de l'hypertension initiale est réduite de façon appréciable.

2^o Chez l'animal traité par le butylsympathol, l'hypotension secondaire à l'interruption de l'injection continue est toujours nulle ou insignifiante. C'est là le fait le plus net que nous ayons observé au cours de ces expériences. La chute de pression toujours notable et souvent très forte — de 4 à 7 cm de Hg — après l'arrêt de la perfusion témoin, n'est pas retrouvée ou demeure très faible : il y a seulement retour à la pression initiale et ce retour s'effectue selon une pente beaucoup moins brutale.

En présence de ces résultats qui, par ailleurs, apportent un argument supplémentaire à l'hypothèse d'HERMANN, CHATONNET et VIAL, on est en droit d'invoquer un processus vaso-dilatateur auto-



- a) Injection continue d'adrénaline avant administration de P.1.38.
 b) Injection continue après P.1.38. Pas d'hypotension secondaire.

nome intervenant dans le mécanisme des réactions correctrices que nous observons. D'autre part, en conservant cette interprétation, nous sommes obligés d'admettre que ce processus s'établit avec un certain retard, et qu'il devient progressivement prédominant au fur et à mesure que l'injection continue se poursuit. En effet, s'il se manifestait immédiatement et gardait une intensité constante, nous devrions avoir, après l'hypertension initiale, une baisse rapide de la pression artérielle à laquelle ferait suite, au cours de la perfusion d'adrénaline un régime plus bas mais permanent. Or, nous n'avons jamais observé de variations tensionnelles de ce genre et toute hypothèse explicative doit pouvoir rendre compte de la progressivité du phénomène.

On peut admettre d'ailleurs que la réaction vaso-dilatatrice se dévoile avec son maximum d'intensité à la fin de l'injection continue où elle a pour conséquence l'hypotension secondaire qui, redisons-le, est toujours très nette.

Notons d'autre part que s'il existe un processus vaso-dilatateurs actif et autonome s'installant progressivement au cours de la perfusion et se prolongeant après celle-ci, ce processus doit déjà s'ébaucher lors d'une injection brève et on peut penser que c'est lui qui se manifeste par l'hypotension secondaire que l'on observe très souvent dans ce cas et surtout après de très fortes doses d'adrénaline.

Si donc, on admet une participation de récepteurs vasodilatateurs dans le phénomène que nous étudions, il reste à localiser le siège de cette réaction autonome. S'agit-il de récepteurs distincts sur la même fibre musculaire lisse ? S'agit-il au contraire de fibres distinctes et réparties en contingents variables suivant les territoires ? Nous ne pouvons encore le dire :

D'autres résultats viennent étayer l'hypothèse du rôle joué par ce processus vaso-dilatateur autonome : ce sont ceux apportés par des injections continues d'hormone médullaire faites d'une part chez le Lapin et d'autre part chez le Chat.

On sait depuis longtemps que la réaction tensionnelle à une injection intraveineuse brève d'adrénaline diffère selon l'espèce animale considérée. Alors que le Chat répond souvent par de l'hypotension aux faibles doses, ¹ c'est seulement de l'hypertension que l'on constate

¹ CANNON et LYMAN (12) avaient déjà noté en 1913 l'action hypotensive des petites doses d'adrénaline.

chez le Chien, hypertension plus ou moins amputée par une encoche intermédiaire et suivie d'hypotension secondaire (double bond). Chez le Lapin la courbe hypertensive affecte en général une allure très simple. Il est connu en outre que la réaction progressive ne peut être chez cet animal inversée en hypotension sous l'influence des adrénalino-inverseurs (BOVET et SIMON) (11), (JOURDAN et COLLET) (23).

La tendance à la réaction vaso-dilatatrice à l'adrénaline, très marquée chez le Chat est donc moins nette chez le Chien (sauf en présence des adrénalino-inverseurs) et enfin absente chez le Lapin. Nous avons donc essayé de comparer la réponse de ces trois espèces animales à l'adrénaline apportée en injection continue.

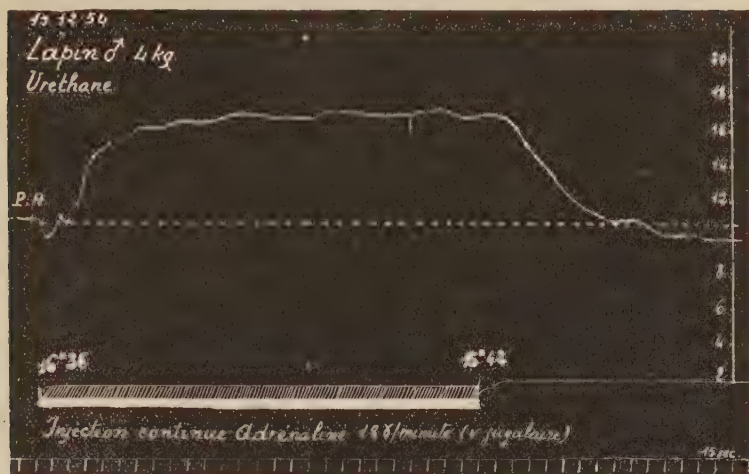
1° CHEZ LE LAPIN.

Au cours de trois expériences, nous avons pratiqué chez cet animal atropiné et anesthésié à l'uréthane, des perfusions lentes d'hormone médullaire. Une solution au 1/100.000^e a été utilisée avec des doses variant de 2 à 4 gammas par minute et par kilo de poids. Comme pour le Chien, l'injection constante était faite dans la veine jugulaire externe.

Dans les trois cas nous avons retrouvé des résultats absolument identiques à savoir aucune réaction correctrice et pas d'hypotension secondaire après l'arrêt brusque de la perfusion (fig. 2). Pendant toute la durée de celle-ci, la courbe kymographique a conservé une allure en plateau traduisant le régime permanent de l'hypertension initiale.

Ces observations sont donc parfaitement conformes à celles faites par KRETSCHMER et il peut sembler paradoxal de voir en elles un argument supplémentaire apporté à notre interprétation. C'est ici que la notion d'espèce se manifeste au plus haut point. Voici l'explication que nous donnons de cette contradiction apparente: si l'on admet avec HERMANN, CHATONNET et VIAL l'hypothèse de deux récepteurs vasculaires adrénérgiques, l'un dilatateur, l'autre constricteur, il paraît logique de penser que les contingents respectifs de ces deux récepteurs diffèrent notablement suivant l'animal envisagé et notamment chez le Chien et chez le Chat. D'après ces constatations et au vu des résultats que nous obtenons avec le Lapin, nous pensons que cet animal doit avoir un contingent de récepteurs vaso-dilatateurs très faible, ce qui, suivant notre hypothèse, rendrait compte de

l'absence des phénomènes correcteurs et de celle de l'hypotension secondaire.



Injection continue d'adrénaline chez le Lapin. Pas de rétrocession hypertensive, absence d'hypotension secondaire.

2° CHEZ LE CHAT.

Dans des conditions expérimentales identiques mais en employant cependant des solutions d'adrénaline de concentration plus fortes (1/10.000^e), nous avons constaté que chez cet animal, au contraire, la lyse des effets tensionnels était, toutes choses égales, beaucoup plus marquée. Or, des travaux récents d'HERMANN, CHATONNET et VIAL permettent de penser que le contingent des récepteurs vasodilatateurs seraient ici prédominant.

Il est possible d'aborder le problème d'une autre façon en recherchant les modifications que peuvent subir les phénomènes étudiés chez l'animal dont les variations tensionnelles à l'hormone médullaire ont été inversées par l'administration préalable d'adréalinoinverseurs (benzodioxanes). En effet il est intéressant de se demander si l'inversion observée lors d'une injection brève d'adrénaline se retrouvait au cours d'une injection continue avec les mêmes caractères que dans les conditions ordinaires.

Ces perfusions, après administration préalable de benzodioxanes ont déjà fait l'objet d'expériences effectuées par HERMANN, JOURDAN,

MORIN et VIAL (18). Chez le Chien chloralosé et bivagotomisé, voici ce que ces auteurs ont constaté après traitement par le F. 933.

1^o L'hypertension contemporaine du début de l'injection continue, après avoir atteint une valeur maxima, commence à rétrocéder et, peu à peu, tandis que se déroule la perfusion, la courbe kymographique tend à retrouver son niveau initial, ce qu'elle fait au bout de quelques minutes. Si l'expérience se poursuit elle peut même le dépasser et se fixer au dessus de lui.

2^o Quand on interrompt l'apport d'adrénaline, la pression revient à sa valeur initiale ou présente une légère hypotension secondaire. Donc, on n'observe pas ici de réaction en sens opposé (hypertension secondaire) symétrique en quelque sorte à celle que l'on constate chez l'animal normal (hypotension secondaire) ; nous venons de voir que parfois même il existe une petite baisse tensionnelle.

En utilisant comme adrénalino-inverseur le F. 883 administré à la dose de 10 mg. par kilo de poids et par voie intraveineuse, nous avons retrouvé les mêmes résultats.

Il a déjà été dit dans le premier chapitre de cet exposé que la rétrocession hypotensive donnait un caractère de généralité à la lyse des effets tensionnels, lyse qui se manifeste quel que soit le sens des réponses à l'adrénaline. Il faut cependant remarquer que les courbes obtenues dans les deux cas ne sont pas symétriques : absence chez l'animal traité par les benzodioxanes, d'une réaction en sens opposé lorsqu'on arrête l'injection continue.

Un autre caractère différencie les variations tensionnelles observées chez le Chien normal et chez le Chien dioxané. Il consiste en une modification survenant, après administration d'adrénalino-inverseurs, dans la sensibilité des récepteurs vaso-dilatateurs uniquement, sensibilité qui diminuerait au fur et à mesure que la perfusion se poursuit et qui rendrait compte de la rétrocession hypotensive.

En effet, à côté des variations tensionnelles que nous venons d'envisager, un autre phénomène a retenu l'attention des auteurs précédemment cités. Il s'agit d'une restitution passagère du pouvoir hypertenseur de l'adrénaline au cours d'une injection continue de cette hormone chez l'animal traité par les benzodioxanes : si, après la perfusion et lorsque la pression artérielle est revenue à son niveau de départ, on pratique des injections isolées d'adrénaline on constate que celle-ci a retrouvé son action hypertensive ordinaire, action

qui diminue par répétition des injections et on obtient à nouveau, au bout de quelques minutes l'inversion normale avec hypotension telle qu'elle se produisait avant la perfusion. Avec le F. 883 et aux mêmes doses que précédemment, nous avons retrouvé ce phénomène qui se manifeste, non seulement après l'injection mais apparaît déjà pendant celle-ci (fig. 3).

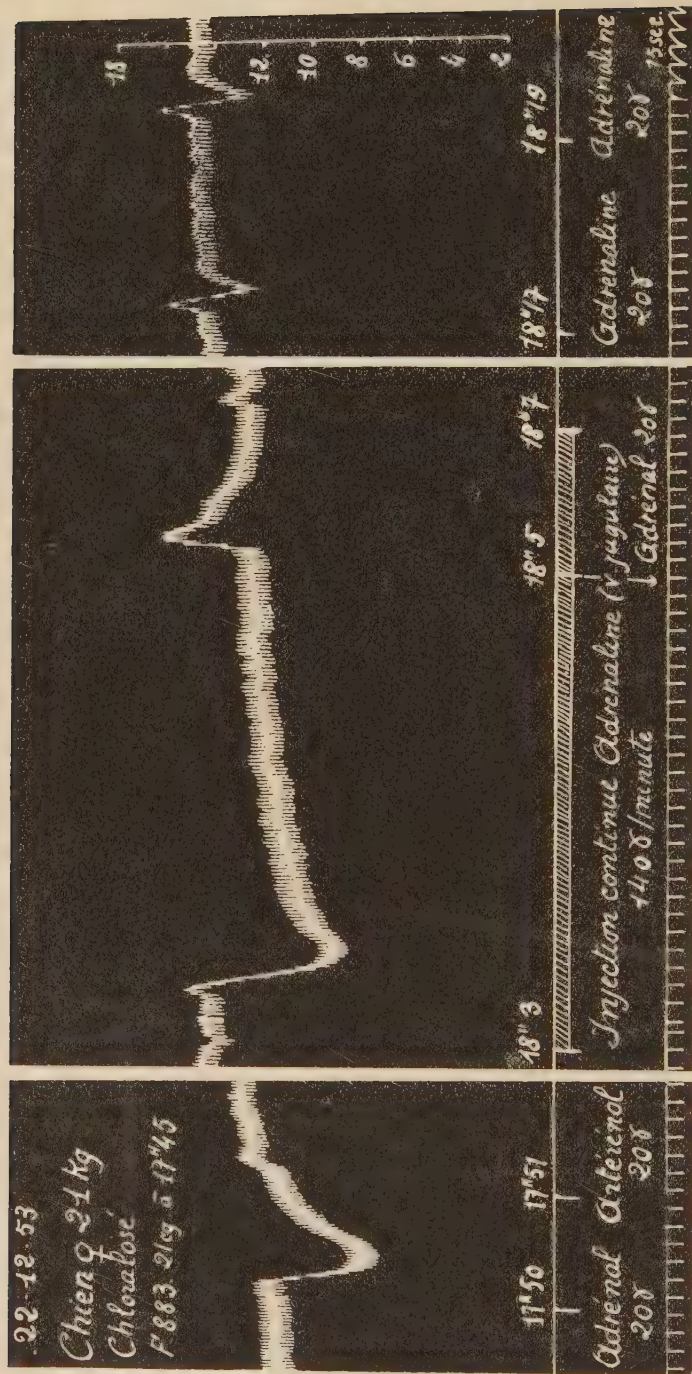
Quel mécanisme doit-on invoquer pour expliquer cette « désinversion » qui, temporairement, ramène la réponse tensionnelle à son aspect habituel et semble effacer les effets des benzodioxanes ?

La découverte de l'artérénol dans les extraits surrenaux pouvait apporter une interprétation : l'adrénaline extractive utilisée par les auteurs renfermait peut-être une certaine quantité d'artérénol dont l'action hypertensive persistait. Cette idée est à rejeter car nous obtenons les mêmes réponses avec l'adrénaline synthétique. Voici l'explication que nous proposons.

Nous avons déjà insisté sur la nécessité pour les substances physiologiques d'avoir une action brève en opposant celle-ci à l'action prolongée d'autres substances non physiologiques comme l'éphédrine. La lyse des effets tensionnels, dans quelque sens qu'elle se produise, montre bien que l'organisme se soustrait à l'action trop longue d'une hormone apportée en excès. Mais dans le cas de l'éphédrine on observe aussi par répétition des injections une réaction en sens inverse, correctrice, qui se manifeste par le phénomène bien connu de la tachyphylaxie. Il semble bien que pour interpréter la désinversion de l'adrénaline on doive faire appel de même à un processus de tachyphylaxie. Ce que nous avons observé consiste en une modification par cette hormone de ses propres effets, modification produisant un phénomène comparable, au moins dans son déterminisme aux réponses obtenues avec l'éphédrine.

Cette diminution de sensibilité existe d'ailleurs chez l'animal normal et plusieurs faits groupés par HERMANN, CHATONNET et VIAL¹, la mettent en évidence. Chez le Chien, où la réponse tensionnelle à une injection brève d'adrénaline présente comme nous l'avons vu une composante hypotensive donnait à la courbe l'aspect d'un « double bond », celui-ci disparaît par répétition des injections traduisant ainsi une diminution de l'effet vaso-dilatateur. il en est

¹ Sous presse.



- a) Injection brève d'adrénaline après F.883. Inversion.
 b) Injection brève d'adrénaline pendant la perfusion. Désinversion.
 c) Injection brève d'adrénaline après la perfusion. L'adrénaline redevient hypotensive.

de même lorsqu'on pratique une injection isolée d'hormone médullaire après une perfusion de cette même substance : l'allure diphasique de la réponse obtenue avant l'injection continue n'est pas retrouvée après celle-ci et seul reste apparent l'effet vaso-constricteur. Chez le Chat, d'autre part où l'adrénaline est souvent hypotensive aux faibles doses, on constate que la réponse devient uniquement hypertensive lorsqu'on répète les injections (HILDEBRAND) (22).

DISCUSSION

Lorsque nous avons repris l'étude de la lyse des effets tensionnels au cours des injections intraveineuses continues d'adrénaline, nous disposions déjà d'éléments certains, d'hypothèses à coup sûr éliminées, mais aussi de conceptions sur lesquelles les récents travaux de notre Maître et nos constatations personnelles appellent quelques réserves.

Parmi les données certaines se trouve le siège périphérique du phénomène : les résultats apportés par les expériences faites chez le Chien sans moëlle ne rendent pas ce point discutable et excluent définitivement la participation de tout mécanisme d'origine centrale quel qu'il soit.

Par contre le caractère ubiquitaire des variations tensionnelles que nous observons demande actuellement à être précisé. En effet, il est bien certain que le phénomène n'a pas son siège dans une région limitée de l'appareil circulatoire : les expériences pratiquées soit chez des animaux éviscérés soit chez des animaux dont la circulation des membres était interrompue l'ont montré dans une certaine mesure encore qu'il ne soit pas possible d'exclure isolément chaque territoire vasculaire de l'organisme (circulation des muscles du tronc, circulation pulmonaire, encéphalique, cutanée, etc.) ; mais on sait maintenant que les réponses tensionnelles à l'adrénaline — et aussi à l'artérénol — ne sont pas identiques dans tous les points du réseau circulatoire et cela chez le même animal.

Il est donc possible non pas que le phénomène étudié se localise à tel ou tel endroit de l'économie à l'exclusion de tout autre, mais que certaines « zones » limitées et réparties dans tout l'organisme aient des réactions à l'hormone médullaire différentes de celles qu'ob-

jective la courbe kymographique, car la pression artérielle enregistrée à la carotide ou à l'artère fémorale n'est en réalité que la résultante de toutes les variations tensionnelles locales. La lyse des effets tensionnels que nous observons dans ces conditions ne se produit peut être pas en tous les points de l'économie et le résultat global que nous constatons n'est évidemment que la somme, en quelque sorte, de réaction vaso-constrictrices et vaso-dilatatrices ces dernières étant prédominantes et, comme nous l'avons dit, augmentant progressivement au cours de l'injection continue pour se manifester avec leur maximum d'intensité à la fin de celle-ci (hypotension secondaire). L'hypothèse de deux types de récepteurs vasculaires différents et autonomes trouve ici aussi son application : les réponses locales seraient sous la dépendance du contingent respectif en récepteurs vaso-constricteurs et vasodilatateurs, contingent variable suivant les territoires.

Dans le cadre des facteurs éliminés, l'anesthésie au chloralose, une défaillance cardiaque ou une réduction de l'adrénalino-sécrétion, doivent être définitivement écartées quant au rôle qu'elles peuvent jouer dans la production du phénomène qui nous intéresse. Des expériences probantes permettent de leur refuser toute participation importante dans le mécanisme des variations tensionnelles étudiées. Par ailleurs, si la théorie des poisons potentiels était assez séduisante, TIFFENEAU et SCHEINER ont vu qu'elle ne pouvait s'appliquer d'une manière satisfaisante au problème de l'accoutumance lente à l'adrénaline. Mais il est un autre facteur, envisagé en 1939 par HERMANN et ses collaborateurs, qui au vu même des données récentes de cet auteur, doit faire l'objet d'une étude complémentaire : il s'agit d'une modification survenant dans la sensibilité des vaisseaux à l'hormone médullaire pendant l'injection continue de cette substance. En se référant à l'hypothèse de deux récepteurs vasculaires autonomes, on doit actuellement apporter une précision à ce sujet et nous avons vu que, si la sensibilité des récepteurs vaso-constricteurs ne subissait pas de changement au cours de la perfusion d'adrénaline, nous faisons appel au contraire, à une augmentation progressive de celle des récepteurs vaso-dilatateurs.

Quant au facteurs dont nous avons personnellement étudié l'intervention éventuelle — produits d'oxydation, amino-oxydase et histamine — ils ne jouent certainement pas un rôle essentiel. Comme cela a été dit, en ce qui concerne les deux derniers, nous étions en pré-

sence de phénomènes de sensibilisation qui suffisent à eux seuls à rendre compte des modifications que nous avons observées dans le déroulement des variations tensionnelles, à savoir une lyse moins importante de l'hypertension. Si nous avons obtenu, après la cocaïnisation et après le traitement par les antihistaminiques de synthèse, un régime permanent de la pression artérielle avec une courbe kymographique en plateau, cette cause d'erreur n'aurait pas suffi à expliquer cet état de chose et nos hypothèses auraient été en grande partie vérifiées.

C'est l'administration préalable d'une substance vaso-dilatatrice à effet durable qui, en définitive nous a donné le résultat le plus positif : la suppression de l'hypotension secondaire à l'arrêt de l'injection continue. Cet élément est le seul, parmi ceux qui composent le phénomène étudié, sur lequel nous avons pu agir d'une façon nette car, même avec le PI 38, les réactions correctrices se manifestent encore et l'hypertension ne peut conserver un régime permanent. Puisque nous admettons le blocage des récepteurs vaso-dilatateurs par le butylsympathol, cette suppression nous permet de dire que l'hypotension secondaire relève d'un processus actif de vasodilatation, processus qui se manifeste librement à la fin de la perfusion, lorsque l'action de l'adrénaline sur les récepteurs vaso-constricteurs ne se produit plus. De plus, au cours même de l'injection continue, la lyse moins importante des effets tensionnels nous autorise à penser que la réaction vasodilatatrice se manifeste avec un certain retard et progressivement. Nous avons dit plus haut les raisons qui nous permettent cette manière de voir.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas pu agir d'une manière efficace sur la lyse des effets tensionnels. A la fin de cet exposé nous en sommes réduits à ne donner de ce phénomène qu'une explication partielle. De toute façon, il ne peut relever que d'une modification survenant dans l'inactivation de l'adrénaline ou, et c'est là notre opinion, d'une variation de sensibilité de la fibre lisse vasculaire. Mais une telle interprétation ne fait que reculer le problème car la question se pose de savoir si cette modification intéresse les deux récepteurs ou un seul isolément. Dans l'état actuel des choses il n'est pas possible de faire la part exacte de ce qui revient à chacun d'eux chez l'animal normal où toute réponse tensionnelle traduit en réalité l'effet produit sur les deux éléments. Pour les interroger séparément nous sommes dans la nécessité d'avoir recours au blocage de l'un pour mettre en

évidence la réaction de l'autre. C'est ce qui a été fait avec les benzo-dioxanes qui bloquent la composante constrictrice et qui nous ont permis d'envisager, dans ces conditions, une diminution de sensibilité des récepteurs dilatateurs. Nous n'avons pas fait l'expérience inverse à savoir des injections brèves d'adrénaline pendant une perfusion de cette hormone faite après traitement par un vaso-dilatateur durable qui bloque la réaction dilatatrice : peut être aurions-nous ainsi constaté une modification de sensibilité des récepteurs constricteurs. En définitive, il apparaît que l'évolution de la courbe tensionnelle résulte d'une combinaison de ces deux réactions et les expériences faites chez différents animaux montrent combien elle est variable non seulement suivant l'espèce considérée, mais dans une même espèce suivant les conditions au cours desquelles se fait l'injection d'adrénaline. (Observation de HILDEBRAND chez le Chat par exemple). Un caractère enfin doit être noté : le décalage dans le temps avec lequel se produit la réaction dilatatrice.

Il ne nous a pas été possible, dans le cadre de ce travail, d'envisager tous les aspects du problème qui s'est révélé très complexe. Bien que nous ne lui apportions qu'une solution partielle, nous pensons avoir circonscrit la question et avoir mis le point d'interrogation à sa véritable place. Il est probable que l'étude des réactions vasculaires propres à différents territoires de l'organisme fournira des données très intéressantes ; elle devra être faite non seulement avec l'adrénaline mais aussi avec l'artérénol et divers agents tensionnels. C'est en comparant de nombreuses observations ainsi obtenues que l'on pourra comprendre l'évolution du phénomène que nous avons étudié et qui relève avant tout des propriétés si délicates de la fibre lisse des vaisseaux.

A propos de la lyse des effets tensionnels, H. HERMANN écrivait en 1939 « Dès maintenant, nous dirons que ce n'est pas là un problème de solution facile ». Seize ans après, ces mots gardent encore toute leur valeur.

CONCLUSIONS

1. — Chez le Chien chloralosé, l'hypertension obtenue par l'injection intraveineuse continue d'adrénaline ne se maintient pas à un régime constant, mais diminue progressivement malgré la régularité de la perfusion.
2. — L'arrêt de l'injection provoque une hypotension secondaire importante.
3. — Ces phénomènes ont leur siège à la périphérie et sont ubiquitaires.
4. — Ne peuvent être invoqués pour les expliquer :
 - l'anesthésie au chloralose ;
 - une défaillance cardiaque ;
 - une baisse du tonus vaso-moteur central ;
 - une réduction de l'adréalinino-sécrétion ;
 - une diminution de sensibilité de la fibre musculaire lisse.
5. — L'intervention des produits de dégradation de l'adrénaline ne peut être affirmée.
6. — On ne peut modifier l'allure générale des phénomènes lorsqu'on tente de bloquer l'amino-oxydase par la cocaïnisation.
7. — Peut-être une production d'histamine joue-t-elle un rôle, mais certainement pas d'une manière exclusive.
8. — Un processus vaso-dilatateur s'exerçant avec un certain retard et augmentant progressivement au cours de l'injection continue, intervient et explique tout au moins en partie la rétrocession hypertensive et l'hypotension secondaire.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
H. HERMANN.

Vu : le Doyen,
H. HERMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 9 novembre 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUDOIN (A.), AZERARD (E.) et LEWIN (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 858.
2. BAUDOIN (A.), BÉNARD (H.), LEWIN (J.) et SALLET (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 73.
3. BEAUVALET (M.), *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 41.
4. BÉNARD (H.) et SALLET (J.), *Paris Médical*, 1940, n° 46-47, 521.
5. BENDA (R.), *Ann. de Méd.* 1930, **27**.
6. BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *J. Physiol. London.*, 1937, **89**, 39.
7. BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *J. Physiol. London.*, 1937, **89**, 6P.
8. BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *J. Physiol. London.*, 1937, **90**, 1.
9. BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *Biochem. J.*, 1937, **31**, 2187.
10. BORUTTAU (H.), *Pflügers Arch.*, 1899, **78**, 97.
11. BOVET (D.) et SIMON (A.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1333.
12. CANNON (W.-B.) et LYMAN (H.), *Ann. J. Physiol.*, 1913, **31**, 376.
13. CHATONNET (J.), MAZARS (P.) et DISSARD (P.), *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 127.
14. FRÖHLICH (A.) et LÆWI (O.), *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1912, **70**, 321.
15. GUYTON (A.-C.) et GILLESPIE (W.-M.), *Am. J. Physiol.* 1951, **165**, 319.
16. HERMANN (H.), CHATONNET (J.) et VIAL (J.), *J. de Physiol.*, 1954, **46**, 384.
17. HERMANN (H.), JOURDAN (F.) MORIN (G.) et VIAL (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 952.
18. HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 284.
19. HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.), *Lyon Médical*, 1941, **166**, 946.
20. HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 998.
21. HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 1099.
22. HILDEBRAND (G.), *Arch. intern. Pharm. Thérap.*, 1953, **92**, 269.
23. JOURDAN (F.) et COLLET (A.), *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1055.
24. KRETSCHMER (W.), *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1907, **57**, 423.
25. LABBE (M.) et BOULIN (R.), *Pr. Méd.*, 1933, **88**, 1705.
26. LOEPER (M.), NETTER (A.) et VIGNALOU, *Soc. Hôp. Paris*, 1938, **54**, 1167.
27. MALMÉJAC (J.) et DONNET (V.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 734.
28. MALMÉJAC (J.), DONNET (V.) et DESANTI (E.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1152.
29. MALMÉJAC (J.), DONNET (V.) et DESANTI (E.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1155.
30. MARQUARD (P.), *Enzymologia*, 1946, 8, **12**, 166.
31. MONGAR (L.-L.) et WHELAN (R.-F.), *J. Physiol., London*, **120**, 146.
32. MORIN (G.), *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 372.

33. NIEWIESCH (H.), *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, 1932, **236**, 685.
34. OLIVER (G.) et SHAFER (E.-A.), *J. Physiol.*, London, 1895, **17**, 9.
35. PAGNIER (P.), COSTE (F.) et ESCALIER(A.), *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, **30**, 689.
36. PARROT (J.-L.), *J. Physiol.*, 1954, **46**, 182.
37. PHILPOT (F.-J.), *J. Physiol.*, London, 1940, **97**, 301.
38. ROSENBLUTH (A.), *Am. J. Physiol.*, 1931, **98**, 186.
39. ROSENBLUTH (A.), *Am. J. Physiol.*, 1933, **103**, 681.
40. SALLET (J.), Thèse, Paris 1936.
41. SCHEINER (H.), *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, 624.
42. SHAYER (R.-W.), *J. Biol. Chem.*, 1951, **189**, 301.
43. SHAYER (R.-W.), *J. Biol. Chem.*, 1951, **192**, 875.
44. SHAYER (R.-W.), *J. Biol. Chem.*, 1952, **198**, 545.
45. STRAUB (W.), *Pflüger Arch.*, 1907, **119**, 127.
46. STRAUB (W.), *Sitzungber. d. Physik. Med. Gesellsch. Würzburg*, 1907, Séance du 11-7.
47. TAINTER (M.), *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1931, **41**, 365.
48. TATUM (A.-L.), *J. of. Pharmacol.*, 1921, **16**, 109.
49. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.), *Bull. Acad. Méd.*, 1938, **120**, 15.
50. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.), *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 627.
51. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.), *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 411.
52. TRENDLENBURG (P.), *Die Hormone*. J. Springer, Berlin, 1929, **1**, 251.
53. WENT (T.) et VARGA (E.), *Acta. physiol. Acad. Sci. Hungar.*, **3**, 337.
54. WOODYATT, SAMSON, RUSSEL et WILDER, *J. A. M. A. Ass.* 1915, **24**, 2007.

